

PARIS

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 77 36033

(54) Mélange stable à la conservation, donnant par dissolution dans l'eau une solution à haute activité antimicrobienne.

(51) Classification internationale (Int. Cl.⁷). A 61 L 13/00.

(22) Date de dépôt 30 novembre 1977, à 14 h 25 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 13 janvier 1977, n. P 27 01 133.2 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 32 du 11-8-1978.

(71) Déposant : SCHULKE & MAYR G.M.B.H., résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de : H. Eggensperger, W. Beilfuss, H. Nolte et N. Weigand.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

On sait que les peracides organiques ont une activité antimicrobienne remarquable, mais que leur application n'est pas sans inconvénients.

Les acides monopercarboxyliques aliphatiques inférieurs, comme l'acide peracétique et l'acide perpropionique, permettent d'obtenir des solutions stables, du moins lorsque la teneur en acide de ces solutions est élevée. Les solutions diluées de ces acides telles qu'elles sont prêtes pour l'utilisation, par exemple en vue de la désinfection, ne sont toutefois pas stables à long terme et ne peuvent donc être mises en vente. Un inconvénient des solutions concentrées des peracides est leur odeur extrêmement piquante qui rend leur manipulation et leur application difficiles et même dangereuses. En outre, en cas de renversement, ces solutions concentrées peuvent conduire à des morsures, à des dégradations du matériel ou à des réactions de décomposition violentes.

D'autres acides percarboxyliques, par exemple l'acide perbenzoïque, sont déjà par eux-mêmes instables et ne peuvent pour cette raison être mis en vente.

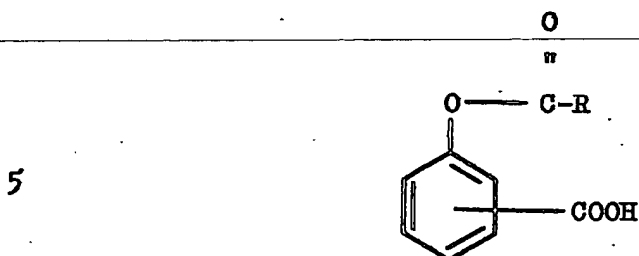
Les acides percarboxyliques stables, comme l'acide p-t-butylperbenzoïque et l'acide p-méthoxyperbenzoïque, sont relativement peu solubles dans l'eau de sorte que l'établissement d'une teneur déterminée en peracide exige un temps considérable en raison de la lenteur de dissolution.

Il convient d'ajouter qu'en milieu neutre ou alcalin, les peracides organiques ne sont généralement pas stables à long terme.

Il serait donc très avantageux de pouvoir préparer une composition solide qui, par dissolution dans l'eau immédiatement avant l'utilisation, donne une solution ayant une haute teneur en acide percarboxylique et un bon pouvoir désinfectant. Il serait avantageux aussi que cette solution ait une réaction alcaline, du fait que pour de nombreux domaines d'application, en plus de la désinfection, une action de nettoyage favorisée par l'alcalinité du milieu est désirée aussi.

Toutefois, comme déjà indiqué, les acides percarboxyliques organiques ne sont pas stables en milieu alcalin.

La Demanderesse a découvert à présent, avec surprise, qu'un mélange solide formé par un acide acyloxy-carboxylique aromatique de formule générale :



où R représente un radical alkyle inférieur portant éventuellement un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, alkoxy inférieur, acyloxy inférieur ou carboxyle comme substituant, ou un radical phényle portant éventuellement des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxyle, alkyle inférieurs ou alkoxy inférieurs comme substituants, le radical carboxyle pouvant occuper la position o-, m- ou p- par rapport au radical acyloxy, ou un de ses sels hydrosolubles de métaux alcalins, de métaux alcalino-terreux et d'ammonium dans lesquels jusqu'à 4 atomes d'hydrogène du cation ammonium peuvent être remplacés par des radicaux alkyle, et par un agent dégageant du peroxyde d'hydrogène, forme par dissolution dans l'eau une solution à réaction alcaline ayant un excellent pouvoir antimicrobien qui est également efficace contre les champignons, alors que les peracides organiques n'ont normalement pas d'action satisfaisante contre les champignons. Les acides acyloxy-carboxyliques aromatiques comprenant un radical carboxyle libre dans le radical R ont une solubilité particulièrement bonne.

Pendant la dissolution de ce mélange et pendant quelque temps après la formation d'une solution limpide, il semble y avoir entre l'acide acyloxy-carboxylique et le peroxyde d'hydrogène une réaction donnant naissance, avec rupture de la liaison ester, à l'acide hydroxycarboxylique et à l'acide percarboxylique libres et assurant longtemps dans la solution alcaline, le maintien d'une certaine teneur en peracide qui ne peut être entretenue pendant une durée comparable par dissolution du peracide isolément. Il apparaît essentiel à cette fin que la rupture de la liaison ester ne soit pas spontanée, mais exige une certaine durée et assure ainsi plus longtemps une haute teneur en peracide. Au contraire, lorsqu'on mélange entre eux les différents constituants formés par la dissolution du mélange de l'invention, à savoir l'acide percarboxylique et l'acide hydroxycarboxylique aromatique, on n'obtient ni en phase solide ni en phase liquide, un

produit stable à la conservation, en particulier dans le domaine de pH de 4 à 12 conforme à l'invention préféré pour la solution. Les mélanges conformes à l'invention et les solutions qu'ils permettent d'obtenir ont donc des propriétés que ne manifeste pas une combinaison des différents constituants formés par la dissolution du mélange.

Les mélanges de l'invention se dissolvent particulièrement vite lors de l'utilisation de sels hydrosolubles de l'acide acyloxy-carboxylique aromatique.

10 Les acides acyloxy-carboxyliques aromatiques contenus dans ce mélange, de même que leurs sels, et l'agent dégageant du peroxyde d'hydrogène ne sont pas suffisamment réactifs pour déjà réagir à l'état solide, mais sont suffisamment réactifs pour se convertir, lors de la dissolution dans l'eau ou dans un 15 système aqueux, immédiatement en acide percarboxylique à haute activité et action rapide et en acide hydroxycarboxylique ayant un pouvoir antimicrobien à long terme.

La rupture de la liaison ester est favorisée par un milieu alcalin. L'intervalle de pH de 8 à 12, qui est également 20 optimal pour le pouvoir de nettoyage du mélange de l'invention, est particulièrement favorable.

La proportion de constituants à réaction alcaline dans le mélange peut toutefois aussi être choisie de manière qu'après décomposition de l'ester, les constituants alcalins soient 25 sommés par neutralisation de l'acide percarboxylique et de l'acide hydroxycarboxylique afin qu'il se forme une solution neutre. Par solution neutre, il convient d'entendre aux fins de l'invention, une solution d'un pH de 4 à 8. Cet intervalle de pH est plus favorable qu'un intervalle plus alcalin pour la stabilité 30 des peracides organiques.

Dans les acides acyloxy-carboxyliques aromatiques utilisés aux fins de l'invention, R peut représenter, par exemple, un radical méthyle, éthyle, hydroxyméthyle, acétoxyméthyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxyéthyle, 35 2-carboxyéthyle, 3-carboxypropyle, 3-carboxy-2-oxapropyle, chlorométhyle, phényle, 2-méthylphényle, 3-méthylphényle, 4-méthylphényle, 2-t-butylphényle, 3-t-butylphényle, 4-t-butylphényle, 2-méthoxyphényle, 3-méthoxyphényle, 4-méthoxyphényle, 2-éthoxyphényle, 3-éthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 2-chlorophényle, 3-chloro- 40 phényle, 4-chlorophényle, 2-hydroxyphényle, 3-hydroxyphényle ou

4-hydroxyphényle. Des sels hydrosolubles convenables des acides acyloxy-carboxyliques aromatiques sont les sels de lithium, de sodium, de potassium, d'ammonium et de magnésium, étant entendu que dans le cation ammonium 1, 2 ou 3 des atomes d'hydrogène ou même les 4 peuvent être remplacés par des radicaux alkyle. Les sels de sodium, de potassium, d'ammonium et d'ammonium substitués sont préférés.

Des exemples des acides acyloxy-carboxyliques aromatiques convenant aux fins de l'invention sont l'acide acétyl-, 10 propionyl-, benzoyl-, (4-méthoxybenzoyl)-, (3-chlorobenzoyl)-, (4-t-butylbenzoyl)- ou (4-méthylbenzoyl)-salicylique; l'acide 3-acétoxy-, 3-propionyloxy-, 3-benzoyloxy-, 3-(4-méthoxybenzoyloxy)-, 3-(3-chlorobenzoyloxy)-, 3-(4-t-butylbenzoyloxy)- ou 3-(4-méthylbenzoyloxy)-benzoïque, de même que l'acide 4-acétoxy-, 15 4-propionyloxy-, 4-benzoyloxy-, 4-(4-méthoxybenzoyloxy)-, 4-(3-chlorobenzoyloxy)-, 4-(4-t-butylbenzoyloxy)- ou 4-(4-méthylbenzoyloxy)-benzoïque, parmi lesquels la préférence est donnée à l'acide acétyl-, benzoyl-, (4-méthoxybenzoyl)- ou (4-t-butylbenzoyl)-salicylique, à l'acide 3-acétoxy-, 3-benzoyloxy- ou 20 3-(4-méthoxybenzoyloxy)-benzoïque et à l'acide 4-acétoxy-, 4-propionyloxy-, 4-benzoyloxy- ou 4-(4-méthoxybenzoyloxy)-benzoïque.

Comme agents dégageant du peroxyde d'hydrogène, aux fins de l'invention, on peut utiliser les perborates alcalins, les percarbonates alcalins, les perphosphates alcalins, les peroxy- 25 des alcalins, les sels alcalins de l'acide de Caro, les sels alcalins de l'acide peroxydisulfurique et le percarbamide, étant entendu que l'expression sels alcalins désigne les sels de lithium, de sodium, de potassium et d'ammonium. Les sels hydrosolubles des acides acyloxy-carboxyliques aromatiques contenus dans 30 les mélanges de l'invention, ont une grande solubilité et une haute vitesse de dissolution dans l'eau, sont faciles à préparer et ont un point de fusion plus élevé que celui des acides dont ils proviennent.

Ce point de fusion élevé est d'une importance particulière 35 culière pour l'application pratique. Dans le cas contraire, le mélange pourrait au cours de la conservation subir une agglutination, par exemple sous l'effet de l'exposition au rayonnement solaire ou de la conservation à une température élevée. Le sel de sodium de l'acide benzoylsalicylique a, par exemple, un point 40 de fusion de plus de 300°C. De cette façon, les sels des acides

acyloxy-carboxyliques aromatiques satisfont de manière idéale aux critères d'une conservation commode sans l'agglutination qui aurait un effet très défavorable sur la dissolution rapide et simultanée des constituants du mélange de l'invention dans l'eau ou les systèmes aqueux.

Le peracide organique formé lors de la dissolution a une activité antimicrobienne remarquable et se manifestant très vite. Cette activité germicide du peracide qui se manifeste rapidement est très importante pour l'application pratique des mélanges de l'invention comme agents désinfectants, du fait que dans les conditions pratiques, les peracides organiques ne sont pas longtemps stables mais se décomposent progressivement sous l'effet catalytique des ions métalliques, des enzymes et d'autres substances à effet catalytique en oxygène et en l'acide carboxylique dont ils proviennent.

Une importance particulière pour l'application pratique des mélanges de l'invention est, en outre, le fait que le second constituant dégagé par la rupture de la liaison ester, à savoir l'acide hydroxycarboxylique aromatique, a lui-même un pouvoir antimicrobien. Son mode d'action n'est toutefois pas comparable à celui de l'acide percarboxylique qui conduit à une destruction rapide des germes. Par contre, l'acide hydroxycarboxylique aromatique l'emporte sur l'acide percarboxylique par son effet à long terme.

Le rapport entre l'acide acyloxy-carboxylique aromatique et l'agent dégageant du peroxyde d'hydrogène peut varier dans un domaine étendu dans les mélanges de l'invention. Par exemple, le rapport molaire peut être de 1:10 à 10:1. Il est de préférence de 1:4 à 4:1.

Le mélange conforme à l'invention peut aussi contenir des sels inorganiques ou organiques pour l'ajustement et la stabilisation du pH de la solution formée au départ du mélange. Ces sels sont, par exemple, les phosphates alcalins, les pyrophosphates alcalins, les polyphosphates alcalins, les tripolyphosphates alcalins, les carbonates alcalins, les bicarbonates alcalins, les borates alcalins, les acétates alcalins, les citrates alcalins, les lactates alcalins et les tartrates alcalins. Ces sels inorganiques et/ou organiques peuvent être utilisés en quantités de 1 à 90% et de préférence de 5 à 80% du poids des mélanges conformes à l'invention.

Il est possible également d'ajouter des agents tensio-actifs qui améliorent le pouvoir mouillant et le pouvoir de nettoyage des solutions préparées suivant l'invention, notamment: des agents tensio-actifs anioniques, à savoir des alkylsulfates, 5 comme les alkylsulfates de coprah et les alkylsulfates de suif; des alkylsulfonates comme le laurylsulfonate; des alkylarylsulfonates comme les alkylbenzènesulfonates dont les radicaux alkyle comptent 8 à 14 atomes de carbone; des savons d'acides gras naturels ou synthétiques; des alkyléthersulfates; des alkylphénol- 10 éthersulfates et des alkylsulfosuccinates, comme le laurylsulfosuccinate; des agents tensio-actifs non ionogènes, à savoir des éthers alkylphénolpolyglycoliques, comme l'éther nonylphénolpolyglycolique; des éthers polyglycoliques d'alcools gras; des esters polyglyco- 15 liques d'acides gras; des polyoxypropylèneglycols (Pluronic); des oxydes d'amine, comme l'oxyde de dodécyl diméthylamine et des bétaines, comme les bétaines à radicaux carboxyle, sulfate ou sulfonate.

La teneur pondérale en ces composés dans le mélange de 20 l'invention peut être de 0,5 à 80% et est de préférence de 1 à 50%.

Le mélange peut contenir, en outre, des substances qui augmentent la stabilité du peracide organique formé par hydrolyse, par exemple des agents complexants, comme l'acide éthylène- 25 diaminetétraacétique et ses sels alcalins, l'acide nitrilotriacétique et ses sels alcalins, les sels alcalins de l'acide métaphosphorique, les sels alcalins des acides polyphosphoriques, les sels hydrosolubles d'acides polycarboxyliques de hauts poids moléculaire, des acides alkylphosphoniques, des acides dialkylphosphoniques, 30 comme l'acide méthylènediphosphonique, des acides polyphosphoniques, l'urée, l'acide pyridine-2,3-dicarboxylique ou l'acide pyridine-2,6-dicarboxylique.

Certains de ces composés ont aussi la fonction de combiner sous forme de complexes les ions de métaux lourds qui peuvent former des complexes colorés avec les acides hydroxycarboxy- 35 liques aromatiques, tandis que d'autres adoucissent l'eau en combinant les ions de métaux alcalino-terreux qui rendent l'eau dure. Les composés indiqués peuvent être contenus dans le mélange de l'invention en quantités de 0,5 à 80% et de préférence de 2 à 20%, sur base pondérale.

40 Les mélanges peuvent aussi contenir des charges iner-

tes, par exemple des sulfates alcalins, des chlorures alcalins, des silicates alcalins, de la carboxyméthylcellulose et des sels hydrosolubles d'acides sulfoniques aromatiques, comme l'acide benzènesulfonique, toluènesulfonique, xylènesulfonique ou cumène-
5 sulfonique. Ces composés, qui peuvent aussi avoir la fonction de combiner l'eau et d'empêcher l'agglutination du mélange sous l'effet de l'humidité de l'air, de l'eau de cristallisation qui se dégage ou de l'eau d'autre origine, peuvent être utilisés dans le mélange en quantité de 0,5 à 80% et de préférence de 2 à 50%,
10 sur base pondérale.

Les mélanges peuvent contenir, en outre, des inhibiteurs de corrosion, des parfums, ainsi que d'autres agents antimicrobiens. Des inhibiteurs de corrosion convenables sont le benzotriazole; les phosphates alcalins, les hexamétaphosphates
15 alcalins, les nitrates alcalins, les phosphates d'alkyle, les oxydes d'amines, les savons ammoniques, le silicate de sodium, le benzoate de sodium, le fluorure de sodium et les acides alkyl-sulfamidocarboxyliques. La quantité des inhibiteurs de corrosion peut être de 0,5 à 30% en poids et est de préférence de 1 à 20%
20 en poids.

Comme agents antimicrobiens supplémentaires, on peut utiliser des acides carboxyliques, comme l'acide benzoïque, l'acide salicylique et l'acide sorbique, ou des phénols, comme le 2,6-diméthyl-4-bromophénol et l'o-phénylphénol.

25 Des solutions préparées à partir des mélanges de l'invention conviennent pour la désinfection et le nettoyage des instruments, des appareils, des objets d'usage courant, des murs et du sol, ainsi que d'autres surfaces dans les hôpitaux, en pratique médicale, dans le domaine tertiaire, à l'échelle domestique,
30 dans les industries, dans les administrations et à des fins sanitaires.

Les mélanges peuvent être présentés sous forme de poudres, de granules, de comprimés ou d'autres corps solides façonnés. Ces mélanges et les solutions aqueuses qui en sont préparées
35 sont pratiquement inodores. Il convient de citer, en outre, l'avantage que les solutions sont inoffensives du point de vue gustatif, physiologique et toxicologique.

L'activité antimicrobienne des solutions s'obtenant à partir des mélanges de l'invention ressort des tableaux I et II.
40 Les examens bactériologiques sont effectués suivant les normes

d'appréciation des agents de désinfection chimiques (DGHM).

Les tableaux font ressortir le spectre d'activité antimicrobienne étendu même contre les champignons, la longue durée d'action (une capacité de conservation d'environ 1 jour est exigée habituellement pour une solution désinfectante prête à l'usage) et l'excellente compatibilité avec les protéines (sérum).

Légende des tableaux.

St.au.	: Staphylococcus aureus
10 Kl.pn.	: Klebsiella pneumoniae
Pyo.	: Pyogenes
Pr.vu.	: Proteus vulgaris
Tr.me.	: Trichophyton mentagrophytes
Ca.al.	: Candida albicans
15 As.ni.	: Aspergillus niger
B.sub.	: Bacillus subtilis
My.sm.	: Mycobacterium smegmatis
PcV	: Poly(chlorure de vinyle)
B.P.	: Bois-peinture

TABLEAU I

2377203

Composition : acide acétylsalicylique 1,8 g
perborate de sodium 3,0 g
eau désionisée pour faire 200 g
t = 30 minutes

Suspensions, bactéries										Porteurs de germes				Surfaces	
										Grena- des	Batis- te	Staphylo- coccus aureus	Escherichia coli		
Concen- tration	St.au.	Kl.pn.	Pyo.	Fr.vu.	Tr.me.	Ca.al.	As.ni.	B.sub.	My.sm.	POV	B.P.	POV	B.P.		
5	30	5	2 1/2	15	5	15	>30	1 ^h	>120	>6 ^h		4 ^h			
10	2 1/2	2 1/2	2 1/2	15	2 1/2	2 1/2	>30	1 ^h	>120	>6 ^h		1 ^h			
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	>30	1 ^h	>120	1 ^h		1 ^h			
	+20% sérum														
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
80	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
	t = 18 heures														
10	5	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
25	5	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
C I M	5	5	10	5	5	10	25	10							

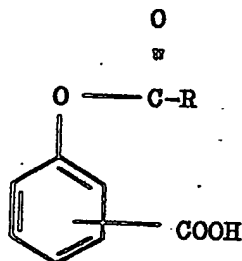
2377203

TABLEAU II

Composition : acide benzoyle salicylique 2,4 g perborate de sodium 3,0 g eau désionisée pour faire 200 g t = 30 minutes													
Concentration	Suspensions, bactéries					Suspensions, champignons				Porteurs de germes		Surfaces	
	St.au.	Kl.pn.	Pyo.	Pr.vu.	Tr.me.	Ca.al.	As.ni.	B.sub.	Grenades	Batis- te	Staphylo- coccus aureus	Escherichia coli	P.B.
5	2 1/2	5	> 30	> 30	2 1/2	5	> 30	6 ^h	> 120	> 6 ^h	> 6 ^h	> 6 ^h	
10	2 1/2	2 1/2	2 1/2	5	2 1/2	2 1/2	30	3 ^h	> 120	> 6 ^h	> 6 ^h	6 ^h	
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	5	2 1/2	2 1/2	2 1/2	1 ^h	15	> 6 ^h	> 6 ^h	1 ^h	
	+20% sérum												
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
80	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
	t = 18 heures												
10	>30	2 1/2	5	5									
25	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
50	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2									
C I M	5	5	5	5	5	25'	25						

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Mélange stable à la conservation donnant, par dissolution dans l'eau, une solution à haute activité antimicrobienne, caractérisé en ce qu'il contient un acide acyloxy-carboxylique aromatique de formule générale :



10

où R représente un radical alkyle inférieur portant éventuellement un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, alkoxy inférieur, acyloxy inférieur ou carboxyle comme substituant, ou un radical phényle portant éventuellement des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxyle, alkyle inférieurs ou alkoxy inférieurs comme substituants, étant entendu que le radical carboxyle occupe la position o-, m- ou p- par rapport au radical acyloxy, ou un de ses sels hydrosolubles de métaux alcalins, de métaux alcalino-terreux ou d'ammonium dans lesquels jusqu'à 4 atomes d'hydrogène du cation ammonium peuvent être remplacés par des radicaux alkyle, outre un agent dégageant du peroxyde d'hydrogène, et éventuellement des charges inertes.

25 2.- Mélange suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport molaire entre l'acide acyloxy-carboxylique aromatique et l'agent dégageant du peroxyde d'hydrogène est de 1:10 à 10:1.

30 3.- Mélange suivant les revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il contient, en outre, un stabilisant pour le peracide.

4.- Mélange suivant les revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient des composés pour l'établissement et/ou la stabilisation du pH à une valeur de 4 à 12.

35 5.- Mélange suivant les revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il contient, en outre, des agents tensio-actifs.

6.- Mélange suivant les revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il contient, en outre, des inhibiteurs de corrosion.

40

7.- Mélange suivant les revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient, en outre, des agents conservateurs.

térisé en ce qu'il contient, en outre, des agents combinant l'eau.

8.- Mélange suivant les revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il contient d'autres agents antimicrobiens et des parfums.